

D'ORDRE : 2

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE SCIENTIFIQUE D'INGÉNIEUR-DOCTEUR

PAR

Velyco NICOLITCH

Ingénieur-chimiste I. C. T.

1^{re} THÈSE. — SUR LE DÉDOUBLEMENT OPTIQUE DANS LA SÉRIE ARYL-ARSINIQUE.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenue le 10 mai 1928, devant la Commission d'examen

Président : M. GABRIEL BERTRAND.

Examineurs : { M. A. MAILHE.
M. H. MOUTON.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

—
1928

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE SCIENTIFIQUE D'INGÉNIEUR-DOCTEUR

PAR

Velyco NICOLITCH

Ingénieur-chimiste I. C. T.

1^{re} THÈSE. — SUR LE DÉDOUBLEMENT OPTIQUE DANS LA SÉRIE ARYL-
ARSINIQUE.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenue le 10 mai 1928, devant la Commission d'examen

Président : M. GABRIEL BERTRAND.

Examineurs : { M. A. MAILHE.
M. H. MOUTON.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1928

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

MM.

Doyen Ch. MAURAIN, *Professeur*, Physique du globe.

Doyens honoraires . . . P. APPELL, M. MOLLIARD.

Professeurs honoraires. P. PUISEUX.
V. BOUSSINESQ.
A. JOANNIS.
H. LE CHATELIER.
H. LEBESGUE.
A. FERNBACH.
A. LEDUC.

ÉMILE PICARD	Analyse supérieure et algèbre supérieure.
G. KOENIGS	Mécanique physique et expérimentale.
E. GOURSAT	Calcul différentiel et calcul intégral.
P. JANET	Electrotechnique générale.
F. WALLERANT	Minéralogie.
H. ANDOYER	Astronomie.
P. PAINLEVÉ	Mécanique analytique et mécanique céleste.
Gabriel BERTRAND	Chimie biologique.
M ^{me} P. CURIE	Physique générale et radioactivité.
M. CAULLERY	Zoologie (Évolution des êtres organisés).
G. URBAIN	Chimie minérale.
Émile BOREL	Calcul des probabilités et Physique mathém.
L. MARCHIS	Aviation.
Jean PERRIN	Chimie physique.
Rémy PERRIER	Zoologie (Enseignement P.C.N.).
H. ABRAHAM	Physique.
M. MOLLIARD	Physiologie végétale.
E. CARTAN	Géométrie supérieure.
L. LAPICQUE	Physiologie générale.
E. VESSIOT	Théorie des fonctions et théorie des transformations.
A. COTTON	Physique générale.
J. DRACH	Application de l'analyse à la géométrie.
Charles FABRY	Physique.
Charles PÉREZ	Zoologie.
LÉON BERTRAND	Géologie structurale et géologie appliquée.
R. LESPIEAU	Théories chimiques.
E. RABAUD	Biologie expérimentale.
P. PORTIER	Physiologie comparée.
E. BLAISE	Chimie organique.
P.-A. DANGEARD	Botanique.
Paul MONTEL	Mécanique rationnelle.
P. WINTREBERT	Anatomie et Histologie comparées.
O. DUBOSCQ	Biologie maritime.
G. JULIA	Mathématiques générales.
A. JOB	Chimie générale.
A. MAILHE	Étude des combustibles.
L. LUTAUD	Géographie physique et géologie dynamique.
Eugène BLOCH	Physique théorique et physique céleste.
Henri VILLAT	Mécanique des fluides et applications.
Ch. JACOB	Géologie.
P. PASCAL	Chimie appliquée.

E. HÉROUARD Zoologie.
E. PÉCHARD Chimie (Ens^t P.C.N.).
V. AUGER Chimie analytique.
M. GUICHARD Chimie minérale.
A. GUILLET Physique.
C. MAUGUIN Minéralogie.
L. BLARINGHEM Botanique.
A. MICHEL-LÉVY Pétrographie.
A. DEBEIMS Géologie.
R. DONGIER Physique du globe.
A. DENJOY Calcul diff^{er} et intég^{al}.
H. BÉNARD Physique (P.C.N.).

E. DARMOIS Physique.
C. BRUHAT Physique.
H. MOUTON Chimie physique.
L. JOLEAUD Paléontologie.
M. JAVILLIER Chimie biologique.
A. DUFOUR Physique (P.C.N.).
F. PICARD Zoologie (Évolution des êtres organisés).
ROBERT-LÉVY Zoologie.
L. DUNOYER Optique appliquée.
A. GUILLIERMOND Botanique (P.C.N.).
A. DEBIERNE Radioactivité.

Secrétaire Daniel TOMBECK



A MONSIEUR ERNEST FOURNEAU

Membre de l'Académie de Médecine

Chef de Service à l'Institut Pasteur

Hommage respectueux.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE AIMÉ

MARCO NICOLITCH

Docteur ès-sciences

Directeur du Laboratoire chimique d'Etat de Belgrade

SUR LE DÉDOUBLEMENT OPTIQUE

DANS LA SÉRIE ARYL-ARSINIQUE

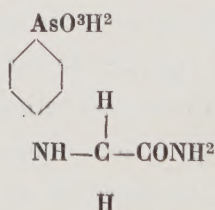
ISOMÈRES OPTIQUEMENT ACTIFS DE L'ACIDE PHÉNYL-MÉTHYL-GLYCINE- AMIDE-ARSINIQUE

INTRODUCTION

Depuis que Pasteur a montré que les microorganismes manifestent une préférence marquée pour une des formes optiquement actives de certains sels et l'assimilent parfois en totalité avant d'attaquer l'autre forme, bien des observations sont venues confirmer des différences souvent profondes qui existent entre les isomères droit et gauche quant aux phénomènes biologiques qu'ils déterminent. Dans le cas des travaux de Pasteur il s'agissait principalement de substances considérées comme milieu nutritif. Ce qui nous intéresse tout particulièrement c'est plutôt l'action pharmacologique exercée par des isomères optiques. Il suffit de signaler le cas des adrénalines droite et gauche dont l'une est tellement plus active que l'autre sur la pression sanguine, celui plus récent des psicaïnes (isomère de la cocaïne), qui se différencient non seulement par leur action anesthésique mais encore par leur toxicité, enfin celui des stovaïnes lévogyre et dextrogyre dont l'une est net-

tement plus anesthésique que l'autre (1) pour constater que, non seulement les microorganismes réagissent différemment vis-à-vis des isomères optiques d'un même corps mais aussi les organismes plus élevés tels que les mammifères (2).

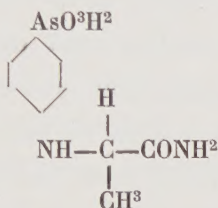
Il ne semble pas qu'on ait beaucoup étudié l'action antiseptique d'isomères optiques, mais dans tous les cas il n'existe, à notre connaissance, aucun travail sur l'action [sur les protozoaires *in vivo* des dérivés droit et gauche d'une substance active à l'état racémique. Parmi les protozoaires, les plus faciles à étudier sont, comme on le sait, les trypanosomes et cela pour des raisons qui ont été souvent exposées et qui sont à la base même des recherches de chimiothérapie. Or, parmi les substances agissant sur les trypanosomes, et en particulier sur la trypanosomiase humaine (maladie du sommeil) une des plus intéressantes est la tryparsamide découverte par Jacobs et Heidelberger et expérimentée par Brown et Miss Pearce. La tryparsamide n'est pas autre chose que l'acide phénylglycineamide-arsinique de formule :



1. Fourneau et Ribas, *Ann. Soc. esp. Fis et Quim.*, XXV (1927), p. 401.

2. Nous devons signaler un travail tout récent sur les hypnotiques de la série barbiturique, dû à Chi-Ming Hsueh et Marvel

Comme elle ne possède pas de carbone asymétrique nécessaire pour le dédoublement, nous avons pensé à son homologue supérieur : l'acide phénylméthyl-glycine-amide-arsinique qui possède, comme on le voit sur la formule ci-après, un carbone asymétrique :



Cet acide a été préparé pour la première fois, en même temps que la tryparsamide, par Jacobs et Heidelbger (1) en faisant agir l' α -bromopropionamide sur l'acide anil-arsinique en solution dans la soude normale. On opère à l'ébullition et la réaction est terminée en trois quarts d'heure environ. Après refroidissement, on précipite par l'acide chlorhydrique sans excès et on obtient 65 % de l'acide cherché.

Nous avons été amené à préparer des matières premières telles que le chlorure de propionyl, le chlorure de bromo-propionyl, la bromopropionylamide, afin de condenser l'amide obtenue avec l'atoxyl. Toutes ces préparations sont connues, mais comme elles sont éparses dans divers ouvrages, et

J. of Amer. Ch. Soc. 50, 1928, p. 855). Ces auteurs ont introduit dans l'acide éthylbarbiturique un radical octylique secondaire doué du pouvoir rotatoire. Ils ont ainsi préparé les acides octyléthylbarbituriques droit et gauche ; ils n'ont trouvé de différence ni dans la toxicité ni dans l'effet hypnotique.

1. *J. of Amer. Chem. Soc.* (1919), p. 1597.

que, non seulement nous les avons légèrement modifiées, mais que nous avons observé des faits nouveaux dans la préparation des chlorures d'acides bromés, nous pensons devoir les décrire ici. Ayant constaté, en outre, que le nombre des bromures d'acides bromés décrits dans la dernière édition de *Beilstein* était relativement restreint et que ni dans le *Friedlander*, ni dans le *Stelzner* ni dans les *Tables du Chemisches Zentralblatt* on ne trouvait de détails sur ces substances, nous avons préparé également quelques homologues de bromure de bromopropionyle.

*
* *
*

Aucun dédoublement n'a été relaté jusqu'ici dans la série des acides aryl-arsiniques et même dans la série de l'arsenic il y a peu de travaux qu'on puisse signaler et encore ne s'agit-il que de cas tout à fait particuliers. Tout récemment ROSENHEIM et PLATO (1) d'une part, et W. H. MILLS et R. RAPER (2), d'autre part, ont publié des recherches, les premiers sur le dédoublement de l'acide tripyrocatéchine-arsinique, et les autres sur le dédoublement du sulfure de la *p*-carboxyphénylméthyl-éthyl-arsine.

Le travail de ROSENHEIM et PLATO a un certain intérêt car rien ne fait prévoir que l'acide tripyrocatéchine-arsinique peut être dédoublé. Cependant les auteurs y sont parvenus à l'aide de la cincho-

1. Ber. 58 (1925), 2000.

2. J. of Chim. Soc. London, 127 (1925), 2479.

nine. Ils ont constaté que cet alcaloïde donne avec l'acide deux sortes de sels : les sels d'une molécule de base et une molécule d'acide qui sont incolores, et des sels d'une molécule de base et deux molécules d'acide qui sont jaune foncé.

Le dédoublement est effectué en dissolvant une molécule d'acide et une molécule de cinchonine dans l'alcool à 96° à l'ébullition. Par refroidissement les auteurs obtiennent le sel de cinchonine mono-acide cristallisé en tables hexagonales. Le sel obtenu est celui de l'acide lévogyre. En concentrant les eaux-mères ils obtiennent encore le sel de cinchonine avec l'acide lévogyre au lieu d'obtenir son inverse optique. Ils recueillent donc la presque totalité de leur acide sous la forme lévogyre, ce qui n'est pas sans surprendre. Ils expliquent ce fait par une racémisation de l'inverse optique ; par la suite, la partie restée en solution se redédoublerait, et ainsi de suite.

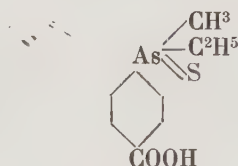
Les résultats sont les suivants :

Sel de cinchonine	(M) _b = — 1805°
Cinchonine	(M) _b = + 661°3
Acide calculé	(M) _b = — 2466°3
Acide trouvé	(M) _d = — 2187°5 (α) _b = — 446°4

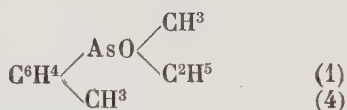
Pour préparer l'acide droit les auteurs mélangent une molécule d'acide et une molécule de quinine ou de cinchonine dans l'alcool à 96° à l'ébullition :

Sel de quinine	(M) _b = + 1837°
Acide calculé	(M) _b = + 2404°6
Acide trouvé	(M) _b = + 2002°6
	(α) _d = + 408°7

Les résultats publiés dans le travail de W. Hobson MILLS et Richard RAPER sont également assez inattendus. Ces auteurs dédoublent le sulfure de la *p*-carboxyphényl-méthyl-éthyl-arsine de formule :



Pour l'obtenir ils partent de la *p*-tolyl-méthyl-éthyl-arsine



qui, oxydée par le permanganate, donne le dérivé carboxylé correspondant :



lequel fournit par H^2S le produit racémique.

Le sulfure racémique est dédoublé par la brucine et la morphine. Par le sel de brucine Mills et Raper obtiennent l'acide gauche

(α) $_{37.80}^{30} = -19^{\circ}1$; et par le sel de morphine, l'acide droit (α) $_{37.80}^{20} = +18^{\circ}7$ et (M) $_{3461}^{20} = \pm 59^{\circ}$.

Ces deux cas de dédoublement ont été faits, comme on le voit, avec des corps ne possédant pas

de carbone asymétrique. Nous nous trouvons donc en présence de deux exceptions à la règle générale. Il n'existe pas, à notre connaissance, un seul travail de dédoublement effectué sur un corps possédant le carbone asymétrique dans la série que nous étudions, de manière à établir des différences d'ordre pharmacologique.

Un des buts de notre travail était de combler cette lacune. L'autre but était la continuation des travaux de Fourneau et de ses élèves (1) commencés en vue de rechercher des acides à poids moléculaire élevé donnant des sels bien cristallisés et pouvant être dédoublés en leurs isomères actifs sur la lumière polarisée. Ayant pu isoler un acide arsenical doué de pouvoir rotatoire, nous l'avons appliqué au dédoublement d'un alcaloïde racémique, l'éphédrine de synthèse, et cela avec plein succès.

*
* *
*

Ce travail a été exécuté au Laboratoire de Chimie Thérapeutique de l'Institut Pasteur de Paris, sous la direction de M. Ernest Fourneau ; ses conseils nous ont permis de mener nos recherches à bonne fin. Nous le prions de bien vouloir trouver ici l'expression de notre reconnaissance respectueuse et de tout notre dévouement.

1. Fourneau et Sandulesco, *Bull. Soc. Ch. Fr.*, 33 (1923), p. 459 ; Fourneau et Sandulesco, *Bull. Soc. Ch. Fr.*, 41 (1927), p. 450 ; Fourneau et Balaceano, *Bull. Soc. Ch. Fr.*, 37 (1925) p. 1602.

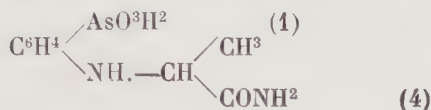
Nous tenons également à remercier M. Jacques Tréfouël, chef de Travaux du Laboratoire de M. Fourneau, et Mme Jacques Tréfouël, pour leurs conseils éclairés et la bienveillance amicale dont ils n'ont cessé de nous entourer, ainsi que Mlle Benoit.

PREMIÈRE PARTIE

ACIDE PHÉNYL-MÉTHYL-GLYCINE-AMIDEARSI- NIQUE RACÉMIQUE ET SON DÉDOUBLEMENT EN ANTIPODES OPTIQUES

CHAPITRE PREMIER

Préparation de l'acide phényl-méthyl-glyci- ne-amide arsinique racémique.



1° Chlorure de propionyl.—L'acide propionique du commerce est soumis à une distillation fractionnée. On recueille la fraction 135-143° (l'acide pur a comme point d'ébullition 141°). Le chlorure d'acide s'obtient facilement en faisant agir le trichlorure de phosphore sur l'acide propionique.



L'appareil est composé d'un ballon surmonté d'un réfrigérant ascendant et d'une ampoule à brome. A l'extrémité du réfrigérant on adapte une tubulure pour le dégagement de l'acide chlorhydrique. Naturellement tout l'appareil doit être rigou-

reusement sec. On met dans le ballon 400 gr. d'acide propionique ($PM = 74$) et 240 gr. de trichlorure de phosphore dans l'ampoule à brome. Il ne faut ajouter aucun excès de trichlorure, car son point d'ébullition (79°) est très voisin de celui du chlorure cherché (80°). Par contre la séparation du chlorure d'acide et de l'acide propionique en excès est des plus aisées. On chauffe légèrement l'acide au bain marie et on y laisse tomber, goutte à goutte, le trichlorure de phosphore. Quand toute la quantité de trichlorure est introduite, on chauffe pendant une heure pour compléter la réaction, puis on laisse refroidir. $P(OH)_3$ se sépare au fond du ballon sous forme d'un précipité visqueux. On décante le liquide surnageant et on le soumet à la distillation fractionnée.

Après séparation de la partie de tête (38 gr. chlorure d'acide impur) on obtient 337 gr. de chlorure de propionyl rigoureusement pur (point d'ébullition $80^{\circ} C$) et on récupère 80 gr. d'acide propionique qui n'est pas entré en réaction.

Les 337 gr. obtenus correspondent à un rendement de 67,5 % de la théorie calculé sur la totalité de l'acide employé ; mais en tenant compte de ce fait que dans la réaction ne sont entrés que 320 gr. d'acide propionique ce rendement monte à 85,5 %.

2^o Bromuration du chlorure de propionyl (1).

— La bromuration se fait directement dans le

1. Le chlorure et le bromure de bromopropionyle ont été pré-

même appareil qui a servi pour préparer le chlorure de propionyl.

On met dans le ballon 337 gr. de chlorure de propionyl et dans l'ampoule 600 gr. de brome séché (16 gr. ou environ 3 % d'excès). La réaction se fait à 80° C. On ajoute alors le brome goutte à goutte, et quand cette opération est terminée on chauffe environ une heure pour compléter la réaction, puis on soumet le liquide obtenu à la distillation fractionnelle.

La distillation est d'abord conduite sous pression réduite. On sépare la partie de tête (50 gr.) et on distille ensuite à la pression atmosphérique.

On recueille 619 gr. d'un liquide bouillant à 153-155° C ce qui correspond à 78,8 % du rendement théorique calculé sur le bromure de l' α -bromopropionyl.

Nous avons constaté, en effet, que la réaction n'est pas conforme à la formule suivante :



mais à la formule :

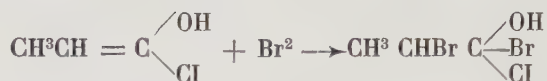


ce qui peut s'expliquer en admettant comme l'a fait Ossian Aschan (1) la formation intermédiaire d'une forme énolique du chlorure d'acide qui fixe

parés par Collet (*Bull. Soc. Ch. Fr.*, 15 (3), 1896, p. 715). Le chlorure bout à 131-133°, le bromure à 150-152°.

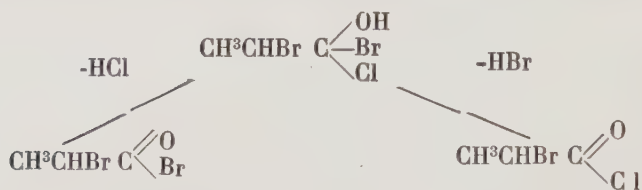
1. *Über den Mechanismus der Hell-Vorhardtchen Reaktion.* Ber. 46 (1913), p. 2162.

sur sa double liaison une molécule de brome.



Ce complexe perdrait un hydracide et se transformerait par conséquent dans la forme cétonique.

Cette réaction peut être dirigée dans deux sens, c'est-à-dire que la molécule peut perdre, soit de l'acide chlorhydrique, soit de l'acide bromhydrique.



Comme l'affinité de l'hydrogène est plus grande pour le chlore que pour le brome, il est logique que ce soit l'acide chlorhydrique, et non pas l'acide bromhydrique, qui se dégage et que, par conséquent, il y ait formation de bromure bromé et non de chlorure bromé.

Les résultats observés (point d'ébullition et poids) confirment l'exposé théorique ci-dessus. Le chlorure de l' α -bromopropionyl bout à 133°, tandis que le bromure de l' α -bromopropionyl bout à 153° qui est le point d'ébullition que nous avons constaté pour notre produit.

En partant de 337 gr. de chlorure d'acide, nous avons obtenu 619 gr. de produit pur, ce qui correspondrait à 100 % du rendement théorique en chlorure bromé, rendement bien plus élevé encore

si on tient compte qu'on n'y fait pas entrer 50 gr. de partie de tête et une trentaine de grammes de partie de queue.

Au début de la bromuration on peut aisément observer un phénomène qui semblerait prouver la présence d'une double liaison. En effet, en faisant tomber la première portion de brome dans le chlorure d'acide, on constate la décoloration du brome sans aucun dégagement gazeux. On ne peut expliquer cette décoloration que par une fixation du brome et non par une substitution.

On pourrait objecter à cette manière de voir que l'acide bromhydrique qui se sépare (dans le cas d'une substitution) peut être soluble jusqu'à un certain degré dans le chlorure d'acide, et c'est pour cela que l'on observerait la décoloration sans aucun dégagement gazeux. Cependant nous avons interrompu la bromuration pendant une nuit pour la continuer le lendemain matin. Après ce repos de 13 heures on trouve le liquide complètement incolore. On y introduit alors le brome par petites quantités et on constate de nouveau le phénomène mentionné plus haut où le liquide était certainement complètement saturé d'acide bromhydrique.

D'ailleurs dans la littérature on trouve deux mémoires qui traitent de cette question, celui d'OSSIAN ASCHAN (1) et celui de GAL (2). Ces deux auteurs signalent le dégagement d'acide chlorhydrique dans

1. *Loc. cit.*

2. *Ann. Lieb.*, 132, p. 179.

les bromurations de chlorures d'acides et la formation d'un mélange de chlorure et de bromure bromé ; ils l'expliquent comme on l'a vu plus haut, par la présence d'une forme énolique intermédiaire. Tous les deux opèrent en tubes scellés, à une température de 100-135°.

GAL a fait son expérience sur le chlorure d'acétyl et il obtient un mélange de 61,8 % de chlorure de 38,2 % de bromure bromé, en opérant en tube scellé. MICHAEL cependant, en chauffant du brome avec le chlorure d'un acide bromé, observe le déplacement du chlorure par le brome, sinon en totalité, du moins en partie. Ce n'est guère conciliable avec l'hypothèse d'une forme énolique.

En définitive, alors que d'habitude en faisant agir le brome sur les chlorures d'acides, on obtient un mélange de chlorure bromé et de bromure bromé, nous n'avons observé dans ce cas particulier que la formation de bromure bromé.

Nous avons voulu voir si dans le cas des acides homologues de l'acide propionique on observait le même phénomène et nous avons préparé les bromures de bromodiéthylacétyle, de bromoisovaléryle, de bromocœnanthyle, de bromolauryle, et de bromophénylpropionyle. Dans tous les cas que nous avons étudiés, le brome a remplacé à peu près intégralement le chlore des chlorures, sauf dans le cas du chlorure d'isovaléryle et exceptionnellement dans une préparation de chlorure de phénylbromacétyle.

a) *Bromure de diéthylacétyle*. — On prépare d'abord le bromure de diacétyle en partant de l'acide diéthylacétique qu'on chauffe avec le brome et le phosphore.

Acide diéthylacétique.....	25 gr.
Brome.....	34,5
Phosphore rouge.....	4 gr.

Mettre le phosphore dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux et d'un tube à brome. Recouvrir le phosphore avec l'acide et y faire couler goutte à goutte le brome, en agitant, sans refroidir. La température s'élève légèrement et l'acide bromhydrique se dégage.

Laisser reposer 2 heures puis chasser HBr au bain-marie. Distiller le bromure qui bout à 153-158°. Rendement 35 gr.

b) *Bromure de bromodiéthylacétyle* :

Bromure de diéthylacétyle.....	75 gr.
Brome.....	69 gr.

Ajouter le brome peu à peu au bain-marie. Le bromure de bromodiéthylacétyle bout à 98-100° sous 25 mm. Rendement 85 gr.

On obtient le même produit avec le chlorure. — Le dosage de brome donne les chiffres théoriques.

Le brevet allemand D. R. P. 158220 décrit également la préparation du chlorure de diéthylbromoacétyle. Cette préparation est reproduite dans l'ouvrage de M. Fourneau (1). En réalité on n'obtient pas le chlorure mais le bromure bromé.

1. Fourneau-Tennenbaum, *Heilmittel der organischen Che-*

Par contre, avec le chlorure de bromoisovaléryle on obtient le chlorure bromé bouillant à 75° sous 18 mm.

Le *bromure de bromoisovaléryle*, obtenu en traitant l'acide isovalérianique par le brome et le phosphore, bout à 90° sous 10 mm.

Nous avons préparé également le *bromure de bromo-ænanthyle* bouillant à 135° sous 45mm., le *bromure bromolauryle* bouillant à 188° sous 45 mm. (Br. trouvé 46.74 — calculé 46.75) ; le *bromure de bromophénylpropionyle* bouillant à 160° sous 22 mm. Ces trois dernières substances ne sont pas signalées dans les ouvrages classiques.

3° Bromopropionylamide. — Le bromopropionylamide s'obtient à une température basse en faisant agir l'ammoniaque en solution aqueuse sur le bromure ou le chlore de l' α -bromopropionyl (1) :



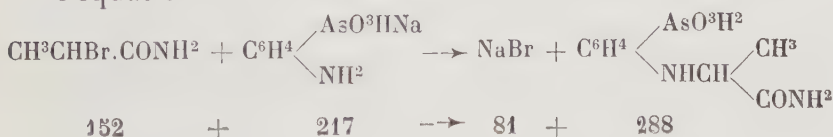
Dans un grand excès d'ammoniaque aqueuse concentrée (3 mol. environ) placée dans un mélange réfrigérant refroidi à — 6°, on laisse tomber goutte à goutte en agitant 132 gr. de bromure de bromopropionyle. La température ne doit pas s'élever plus haut que $\pm$ 0° C. Les premières parties de l'amide formée se dissolvent dans la solution ammoniacale jusqu'à saturation, après quoi, l'amide commence à
mie und ihre Herstellung (Fr. Vieweg et Sohn Braunschweig (1927)).

1. Bischoff et Mintz, *Berichte*, 30 (1897), p. 2312.

se séparer en beaux flocons blancs et brillants ; elle se dépose mélangée au bromure d'ammonium formé pendant la réaction. Après avoir introduit tout le bromure dans l'ammoniaque, on essore à la trompe et on lave le produit avec un peu d'eau glacée afin de dissoudre le bromure d'ammonium. Il faut tenir compte de ce fait que l'amide est également soluble dans l'eau froide et très soluble dans l'eau chaude.

Le produit ainsi obtenu cristallise en rhomboédres. F. = 120-121°C. Les auteurs (1) donnent pour le corps pur F. = 123°C. Nous n'avons pas essayé de le purifier davantage, ce qui était inutile et entraînait des pertes. Rendement 76 gr (théorie 93 gr.) ou 81,7 % de la théorie.

4^e **Condensation de la bromopropionylamide avec l'acide anilarsinique.** — On met dans un ballon muni d'un réfrigérant ascendant 70 gr. de bromopropionylamide et on verse dessus une solution de 70 gr. d'acide anilarsinique dans 376 cc. d'une solution N de NaOH. Cette solution sodique se fait au bain-marie et la quantité de soude correspond à la formation du sel monosodique d'acide anilarsinique, avec en plus un excès de 20 %. Par contre, la quantité d'amide brute doit être en excès de 45 % sur la théorie, celle-ci calculée d'après l'équation :



1. *Loc. cit.*

Cet excès est nécessaire si on ne veut pas que de l'acide anilarsinique reste inaltéré car il est très difficile de le séparer de l'amide.

Le chauffage s'effectue au bain d'air et on le prolonge encore pendant 45 minutes après le début de l'ébullition. On laisse ensuite refroidir. Au cours du refroidissement on constate une abondante cristallisation. Les cristaux sont légèrement jaunâtres, homogènes sous le microscope et présentent la forme d'aiguilles hexagonales.

JACOBS et HEIDELBERGER (1) ajoutent avant l'essorage pour 22 gr. d'acide anilarsinique, 40 cc. d'acide chlorhydrique à 10 %. Nous n'avons pas fait cette addition en raison de la solubilité des arsenicaux dans l'acide chlorhydrique qui diminue le rendement.

Après refroidissement, on abandonne le mélange à lui-même pendant une nuit, après quoi on l'essore et on constate par la diazotation et la résorcine s'il y a ou non de l'acide anilarsinique libre.

Sur les six condensations que nous avons faites au cours de ce travail, nous avons pu constater dans deux cas seulement, la présence d'une très faible quantité d'acide anilarsinique non combiné.

Après l'essorage, on dissout le produit brut sans le sécher préalablement dans la quantité nécessaire d'eau bouillante (environ 2 litres), on décolore avec du noir végétal, on filtre et on laisse cristalliser doucement. Au bout de 12 heures la cristallisation

1. *J. Amer. Chem. Soc.* (1919), p. 1597.

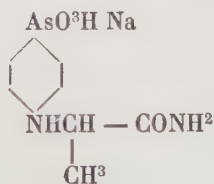
est complète et on recueille 68 gr. de beaux cristaux blancs (74 % de la théorie). Nous avons pu récupérer encore dans les eaux-mères de la condensation et de la cristallisation 10 gr. environ du produit.

Notre méthode qui donne un rendement de 74 % présente un léger avantage sur celle de JACOBS et HEIDELBERGER qui ont obtenu 65 %.

ANALYSES

	Théorie	1 ^{re} analyse	2 ^e analyse	Moyenne
Substance employée (en gr.).....	»	0,2	0,2	0,2
Nombre de cc. d'hypo- sulfite N/10 néces- saires.....	»	13,8	13,9	13,85
Pourcentage d'arsenic.	26,04 %	25,86 %	26,04 %	25,95 %
Poids moléculaire de la substance.....	288	290	287,9	288,9

5° Sel de soude de l'acide phényl-méthyl-glycine-amide-arsinique racémique :



Nous avons dissous 5 gr. de l'acide méthyl-tryparsamide précédemment obtenu dans 17,3 cc. de soude exactement décimale et nous avons fait cristalliser le sel monosodique par un grand excès d'alcool absolu (jusqu'à léger trouble). Le produit

cristallisé obtenu après 5 jours dans la glacière, a été essoré, séché. Le rendement : 2 gr. 8 (soit 52 % de la théorie) demanderait à être encore amélioré mais le produit obtenu est pur.

ANALYSES

	1 ^{re} analyse	2 ^e analyse	Moyenne
Substance employée (en gr.).	0,2095	0,2075	0,2085
Nombre de cc. d'hyposulfite N/10 nécessaires.....	12,9	12,8	12,85
Pourcentage d'As.....	23,05 %	23,12 %	23,08 %
Poids moléculaire de la substance.....	325,1	324,4	324,8

D'autre part, nous avons placé 0,5037 gr. de substance à l'étuve à 110° et nous avons chauffé jusqu'à poids constant, nous avons constaté que la perte de poids était de 0,0302 gr. soit 19,6 gr. pour 328 (une molécule d'eau). Par conséquent le sel obtenu est le sel de soude qui cristallise avec une molécule d'eau, qui théoriquement renferme 22,86 % d'arsenic et dont le poids moléculaire est 328.

CHAPITRE II

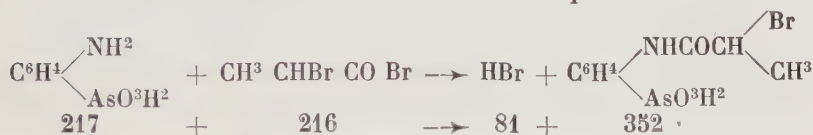
Préparation de l'acide bromopropionyl- amide-phényl-arsinique racémique.



Nous avons également préparé l'amide bromée correspondant à l'atoxyl, amide possédant un carbone asymétrique, en copulant directement le bromure de l' α -bromo-propionyl avec l'acide para-anilar-sinique. Nous voulions voir si l'acide bromo-propionylamide-phénylarsinique est lui aussi facilement cristallisable et se prête à un dédoublement.

Un corps semblable, l'acide iodo-propionylamide-phényl-arsinique (1) est déjà connu.

La condensation se fait suivant l'équation :



On prend 60 gr. d'acide anilar-sinique qu'on dissout dans un excès de carbonate de soude à 40 %. Après dissolution, on filtre et on introduit le filtrat propre dans un flacon de dimension convenable. D'autre part on dissout dans un autre flacon 90 gr.

1. D. R. P. 268.983 de 9 novembre 1912. Chem. Fabrik auf Aktien in Berlin.

de bromure d' α -bromopropionyl dans l'éther anhydre (environ 10 fois son volume). La solution éthérée est ajoutée, par petites portions, à la solution d'atoxyl, en agitant énergiquement. Le flacon doit être ouvert assez souvent, pour diminuer la pression et permettre que le CO^2 se dégage. Quand il n'y a plus de dégagements et que la réaction est calmée, on ajoute une nouvelle portion, et ainsi de suite.

Après l'introduction de toute la solution éthérée, on filtre le tout afin de séparer une petite quantité d'émulsion formée. On met la solution dans une ampoule et on sépare l'éther. Le produit (un sel de soude) se trouve dissout dans l'eau, d'où on l'isole par précipitation par l'acide chlorhydrique ; il est essoré, lavé avec un peu d'eau, et redissout à chaud dans l'eau à laquelle on ajoute environ un tiers de son volume d'alcool. En évaporant l'alcool le produit se sépare, mais il n'est pas bien cristallisé. Il est presque insoluble dans l'eau froide, difficilement dans l'eau chaude, très soluble dans l'acide acétique.

Les rendements s'élèvent à 68 gr. de produits (70 % de la théorie).

ANALYSES

	Théorie	1 ^{re} analyse	2 ^e analyse	Moyenne
Substance employée				
(en gr.).....	»	0,214	0,2	0,207
Nombre de cc. d'hypo-				
sulfite N/10 néces-				
saires.....	»	12,1	11,4	11,75
Pourcentage d'arsenic.	21,30 %	21,17 %	21,36 %	21,26 %
Poids moléculaire....	352	354	351	352,5

CHAPITRE III

Dédoublement de l'acide phényl-méthyl-glycine-amide arsinique.

Entre les deux acides arsiniques dont nous avons décrit la préparation dans les deux précédents chapitres, nous avons choisi la méthyl-tryparsamide qui est bien cristallisée et facilement purifiable. L'alcaloïde qui nous a donné le meilleur résultat pour son dédoublement est la quinine.

Les grandes différences de solubilité qui existent entre les sels que les isomères optiques de l'acide phényl méthyl-glycine-amidearsinique donnent avec cet alcaloïde, nous ont permis de séparer les antipodes optiques à l'état pur, le gauche après cinq recristallisations, et le droit qui est contenu dans les eaux-mères ; ce dernier, tout à fait exempt de racémique et de l'isomère gauche (si on opère de la façon que nous décrirons dans la partie expérimentale) est obtenu pur par deux recristallisations dans l'eau.

Les autres alcaloïdes que nous avons essayés sont loin de nous donner les mêmes résultats. Nous avons obtenu avec la cinchonine un sel bien cristallisé (après deux cristallisations) de formule :



et de poids moléculaire 582, mais à cause de l'égale solubilité des sels d'acide droit et gauche on n'a pas pu les séparer.

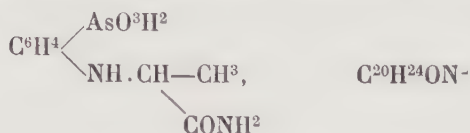
Avec la strychnine nous n'avons pas obtenu de cristallisation et la quinidine a donné un produit huileux que nous ne sommes pas arrivé à faire cristalliser.

1^o Préparation de la quinine-base.— On dissout le chlorhydrate de quinine cristallisé du commerce dans un excès d'eau et on porte la solution à l'ébullition en présence de noir végétal. On filtre. On porte de nouveau le liquide à l'ébullition et on libère la base par un excès d'ammoniaque. La base se sépare d'abord à l'état huileux. On continue l'ébullition et avec un agitateur en verre, on frotte l'huile sur les parois du récipient afin d'amorcer la solidification. Bientôt toute l'huile est solidifiée, on filtre à chaud. Dans ces conditions on recueille sur le filtre un produit très dur qui n'est pas hydraté.

Des eaux-mères, cristallise par refroidissement, en beaux flocons blancs, une faible proportion (environ 7 %) de quinine base hydratée. La base anhydre est séchée dans le vide sulfurique et mise en poudre dans un mortier.

2^o Préparation des sels de quinine. — En dissolvant dans la quantité nécessaire d'eau la mé-

thyl-tryparsamide racémique et en ajoutant à la solution la quantité moléculaire de quinine base, cette dernière se dissout et donne les sels de formule :



de poids moléculaire 612. Le sel de l'acide gauche est plus soluble que celui de l'acide droit ce qui permet de faire la séparation de sels desquels on libère ensuite les deux acides actifs.

3° Dédoublément de l'acide phényl-méthyl-glycine-arsinique. — Après différents essais nous avons mis au point les conditions de dédoublément suivantes qui ont donné les meilleurs résultats.

46 gr. de méthyl-tryparsamide sont dissous à l'ébullition dans 2.550 cc. d'eau. Après dissolution on ajoute 49 gr. de quinine-base anhydre pulvérisée et on continue l'ébullition. La solution est filtrée à chaud et placée sur un bain-marie chauffé par une veilleuse de façon à obtenir une cristallisation lente.

Au bout de cinq heures des beaux cristaux étoilés remplissent le fond du récipient. On enlève ce dernier du bain-marie et on l'abandonne à la glacière pendant une nuit. Le lendemain les cristaux sont essorés, lavés avec un peu d'eau et séchés dans le vide sulfurique. Rendement : 45 gr. au lieu de 47,4, (les 50 %) soit 94, 9 % de la théorie.

On isole de ce sel brut l'acide actif par trituration avec du carbonate de soude dilué à la température du bain-marie. Dans ces conditions, la quinine base libérée reste insoluble et le sel de soude de l'acide arsenical se dissout. On laisse refroidir et on filtre pour séparer la quinine. De la solution on libère l'acide en ajoutant de l'acide chlorhydrique dilué jusqu'à réaction acide au rouge Congo (la faible quantité de quinine restée en solution est de cette façon transformée en chlorhydrate qui est très soluble).

Nous avons recueilli 19 gr. d'acide arsinique et 26 gr. de quinine base impure, au lieu de respectivement 21 gr. 75 et 23 gr. 25.

La quinine qui se sépare contient ainsi un peu d'acide arsenical. On la pulvérise finement, on la triture dans un mortier avec du carbonate de soude. On isole encore 2 gr. d'acide arsinique ce qui porte le rendement de celui-là à 96 % de la théorie.

Les deux portions d'acide sont réunies, dissoutes dans la quantité nécessaire d'eau à l'ébullition, traitées par le noir végétal, filtrées et abandonnées à la cristallisation pendant une nuit au bain-marie.

On a obtenu 16,8 gr. de très belles aiguilles blanches hexagonales.

Lecture polarimétrique :

1 gr. de substance dans 20 cc. de carbonate de soude 2 N ; tube de 2 dm.

$$\alpha = -1^{\circ}45' \text{ d'où } (\alpha)_D^{20} = -12^{\circ}30'$$

$$\text{calculé d'après la formule } (\alpha)_D = \frac{\alpha \cdot 100}{L.C.}$$

(α = degrés transformés en minutes centésimales

L = Longueur du tube exprimé en décimètres

C = Concentration.)

Du liquide qui a servi pour la lecture polarimétrique, on libère, par l'acide chlorhydrique, l'acide arsinique gauche, et après y avoir ajouté le reste des cristaux de la première cristallisation on le dissout dans la quantité nécessaire d'eau bouillante et on l'abandonne à la cristallisation.

Lecture polarimétrique de la seconde cristallisation :

1 gr. d'acide gauche dans 20 cc. de carbonate, tube de 2 dm.

$$\alpha = -1^{\circ}20' \text{ d'où } (\alpha)_D^{20} = -13^{\circ}20'.$$

Après la seconde cristallisation on a recueilli : 13,9 gr. de cristaux.

Après la troisième cristallisation, on n'a recueilli que 11 gr. 1 de cristaux et la lecture polarimétrique faite dans les mêmes conditions a donné :

$$\alpha = -1^{\circ}30' \text{ d'où } (\alpha)_D^{20} = -15^{\circ}.$$

La quatrième cristallisation nous a donné 8,9 gr. de cristaux. La lecture polarimétrique pour 1,9 gr. de l'acide dans 22 cc. de carbonate et tube de 3 dm. est la suivante :

$$\alpha = -4^{\circ} \text{ d'où } (\alpha)_D^{20} = -15^{\circ}26'.$$

Cinquième cristallisation : 7,2 gr. d'acide. Lecture polarimétrique pour 2 gr. 2 de substance dans 22 cc. de carbonate, tube de 3 dm :

$$\alpha = -4^{\circ}45' \text{ d'où } (\alpha)_D^{20} = -13^{\circ}50'.$$

Sixième cristallisation : même $(\alpha)_D^{20}$ que pour la précédente. On peut donc admettre que le produit est pur.

En condensant les eaux-mères de toutes ces cristallisations, on recueille 11 gr. 5 d'acide gauche brut desquels on obtient par sept cristallisations encore 2 gr. 3 gauche pur, soit un rendement de 45 % de la théorie.

Nous avons essayé d'éviter le grand nombre de cristallisations qui diminuent les rendements à cause des pertes (environ 20 % chaque fois) pendant les recristallisations en engageant de nouveau l'acide gauche impur dans sa combinaison avec la quinine pure. Nous avons employé un acide gauche qui avait comme pouvoir rotatoire $(\alpha)_D^{20} = -13^{\circ}30'$. Après recristallisation du sel, mise en liberté de l'acide, etc., une lecture polarimétrique a été faite avec l'acide à une concentration de 10 % et dans le tube de 2 dm., on trouve :

$$\alpha = -2^{\circ}45' \text{ d'où } (\alpha)_D^{20} = -13^{\circ}45'.$$

Comme les pertes pendant ce second dédoublement ont été de 32 % et que l'augmentation de pouvoir rotatoire correspondant à une recristallisation de l'acide au cours de laquelle la perte est de seulement 20 %, nous avons abandonné ce procédé de

purification qui cependant, dans bien des cas, donne d'excellents résultats.

Pour obtenir l'acide droit nous avons repris les eaux-mères (2.550 cc.) de cristallisation du sel de quinine de l'acide gauche. Nous les avons concentrées jusqu'à volume de 900 cc. et après concentration, abandonnées à la cristallisation.

Après une nuit de repos on recueille 13 gr. de sel de quinine (soit 13,7 % de la totalité des sels). Ces 13 gr. sont triturés avec du carbonate et après séparation de 7 gr. 4 de quinine base et traitement par l'acide chlorhydrique on recueille 5,5 gr. d'un acide arsinique.

Lecture polarimétrique :

Substance 2 gr. dans 22 cc. de carbonate ; longueur du tube 3 dm. :

$$\alpha = + 1^{\circ}20' \text{ d'où } (\alpha)_{\text{D}}^{20} = + 4^{\circ}53'.$$

De ce faible pouvoir rotatoire on peut conclure que le sel qui a cristallisé tout d'abord après concentration est constitué par le restant de sel de quinine avec l'acide gauche (environ 5 gr.) qui s'est combiné avec la quantité égale de sel de quinine avec l'acide droit pour donner le sel du racémique, lequel, en cristallisant, a entraîné une faible proportion de sel de quinine avec l'acide droit. Nous n'avons pas essayé de purifier ce mélange.

Des eaux-mères provenant de la cristallisation de ces 13 gr. on libère l'acide droit par trituration avec le carbonate sans essayer d'isoler au préalable

le sel de quinine de l'acide droit. La quinine base est recueillie sur le filtre (20 gr. 5). La solution est concentrée dans le vide jusqu'au volume d'environ 200 cc. desquels on isole par précipitation par l'acide chlorhydrique dilué 15 gr. d'acide droit brut, soit 65,2 % de la théorie. Cet acide est dissous dans la quantité nécessaire d'eau bouillante, puis traité par le noir végétal, enfin abandonné à la cristallisation. On recueille 12 gr. de beaux cristaux blancs soyeux.

Lecture polarimétrique :

Acide 1,5 gr. dans 20 cc. de carbonate de soude 2 N, tube de 2 dm.

$$\alpha = + 2^{\circ}12' \text{ d'où } (\alpha)_D^{20} = + 14^{\circ}40'.$$

Après la seconde cristallisation, nous avons recueilli 9 gr. 7 de cristaux et la lecture polarimétrique pour 2 gr. 2 de l'acide dans 22 cc. 3 de carbonate, tube de 3 dm. donne :

$$\alpha = + 4^{\circ}50' \text{ d'où } (\alpha)_D^{20} = + 16^{\circ}6'.$$

Une nouvelle cristallisation nous a donné exactement le même pouvoir rotatoire, légèrement supérieur à celui de l'acide gauche ; ce dernier serait donc un peu moins pur.

Le rendement en acide droit est 42 % de la théorie.

La méthode par cristallisation de sel de quinine de l'acide droit est loin de donner de pareils résultats.

Nous avons pris les eaux-mères (après séparation de sel de quinine avec l'acide gauche) d'un dédoublement ayant porté sur 25 gr. de racémique (28,180 gr. de quinine base et 1.500 cc. d'eau). Les 1.500 cc. de liquide ont été concentrés à 550 cc. et abandonnés à la cristallisation.

Le sel cristallisé n'avait pas de pouvoir rotatoire et par conséquent était constitué uniquement par du racémique.

Les eaux-mères ont été concentrées jusqu'au volume de 200 cc. et abandonnées à la cristallisation. On recueille 18 gr. de sel de quinine de l'acide droit (68 % de la théorie) qui ont été recristallisés dans l'eau, ce qui a occasionné une perte de 4 gr. et porté le rendement à 53 % de la théorie.

Le sel a été trituré avec le carbonate, l'acide isolé par l'acide chlorhydrique, traité par le noir végétal et recristallisé. Rendement: 5,5 gr. soit seulement 44 % de la théorie.

Lecture polarimétrique :

Substance 0,7026 gr. dissoute dans 10 cc. de carbonate. Tube de 1.5 dm. de longueur.

$$\alpha = + 1^{\circ}19' \text{ d'où } (\alpha)_D^{20} = + 12^{\circ}29'.$$

Pour avoir le produit pur, il faudrait faire au moins cinq cristallisations, ce qui ferait baisser le rendement à moins de 20 % de la théorie, contre les 42 % obtenus par l'emploi de la première méthode.

Il résulte de ce qui a été exposé que nous sommes

arrivé à dédoubler l'acide phényl-méthyl-glycine·
amide arsinique racémique en ses antipodes qui ont
comme pouvoir rotatoire :

$$(\alpha)_D^{20} = \pm 16^\circ.$$

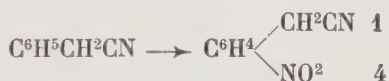
DEUXIÈME PARTIE

ESSAI DE DÉDOUBLEMENT DES PRODUITS DE CONDENSATION DE L'ATOXYL AVEC LES AMIDES AROMATIQUES

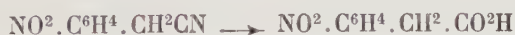
Encouragé par les résultats obtenus, nous avons essayé de condenser l'atoxyl avec la nitro-phényl- α -bromo acétamide espérant obtenir des substances encore plus difficilement solubles et douées d'un pouvoir de cristallisation plus élevé.

Pour préparer la phényl-nitro-tryparsamide il faut passer par les six étapes suivantes :

1^o Nitration en para du cyanure de benzyl :



2^o Préparation de l'acide para-nitro-phényl-acétique :



3^o Préparation du chlorure de nitro-phényl-acétyl :



4^o Préparation du chlorure de nitro-phényl- α -bromo-acétyl :



5° Préparation de la nitro-phényl- α -bromoacétamide :



6° Condensation de la nitro-phényl- α -bromoacétamide avec l'atoxyl.

Plusieurs de ces préparations ont été déjà décrites dans les ouvrages classiques où elles sont plus ou moins détaillées. Nous les avons précisées espérant rendre ainsi service à ceux qui auraient à les reproduire.

CHAPITRE PREMIER

Synthèse de la nitro-phényl α -bromo-acétamide et essai de sa condensation avec l'atoxyl.

1^o **Préparation du paranitrocyanure de benzyl.** — Le cyanure de benzyl du commerce est soumis à une distillation fractionnée. On sépare la partie de tête et tout ce qui distille avant 225° C. A ce moment on fait le vide et on continue la distillation. Tout passe entre 112 et 116° ce qui correspond au produit pur (Eb. = 232° C).

On prépare d'autre part un mélange sulfo-nitrique avec une partie en poids d'acide nitrique à 40° et deux parties en poids d'acide sulfurique ordinaire.

Nous sommes parti de 112 gr. de cyanure de benzyl et pour cette quantité nous avons préparé le mélange sulfonitrique avec 337 gr. d'acide nitrique à 40° et 674 gr. d'acide sulfurique ordinaire. On place le cyanure de benzyl dans une ampoule à brome et le mélange sulfo-nitrique dans un récipient plongé dans un mélange réfrigérant. La réaction se fait à — 5° C en ajoutant le cyanure goutte à goutte et en prenant soin que la température ne monte pas au-dessus de 0° C. Quant tout le cyanure

est ajouté on laisse reposer une demi-heure et on jette le contenu du récipient dans environ 2 kgr. 500 de glace pilée. On abandonne pendant une nuit.

Le produit solide obtenu est essoré et bien lavé plusieurs fois à l'eau, après quoi on le laisse sécher pendant 24 heures dans une étuve à 40° C. Rendement 125 gr. :

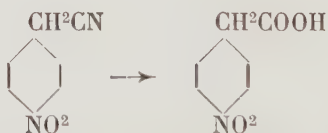


On fait recristalliser le produit brut dans le benzène. Il a été nécessaire d'employer 500 gr. de benzène à l'ébullition pour tout dissoudre. On filtre sur un entonnoir chauffé et on laisse cristalliser lentement sur un bain-marie au dessous duquel on maintient une flamme en veilleuse. Nous avons recueilli 71 gr. de magnifiques cristaux ce qui correspond à 45 % de la théorie pour le premier jet.

Le point de fusion est exactement 112°; c'est celui du produit pur.

En concentrant le benzène de cristallisation, on obtient encore 12 gr. de cristaux souillés par le dérivé ortho-nitré.

2° Saponification du *p*-nitro-cyanure de benzyl :



Cette saponification se fait à l'aide de l'acide sul-

furique dilué (3 volumes d'acide sulfurique et 2 volumes d'eau).

On introduit 50 gr. de *p* nitro-cyanure de benzyl et 150 cc. d'acide sulfurique dilué dans un ballon muni d'un réfrigérant ascendant. On chauffe environ 10 minutes au bain d'air aussitôt que le liquide bout, on enlève la flamme jusqu'à ce que l'ébullition se soit calmée.

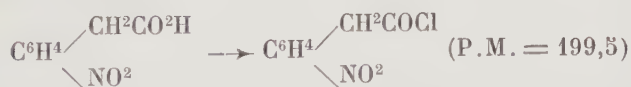
Le liquide chaud est versé en agitant énergiquement dans environ 1 litre 1/2 d'eau. Une poudre gris sale se sépare qui est lavée deux ou trois fois à l'eau par décantation, après quoi, elle est essorée. Le précipité est repris à froid par du carbonate de soude dilué dans lequel presque tout se dissout. Par filtration on sépare quelques résines puis du liquide filtré on précipite par l'acide acétique l'acide nitro-phényl-acétique. On obtient des cristaux qu'on essore et qu'on lave avec un peu d'eau pour se débarrasser de l'excès d'acide acétique.

Le point de fusion est exactement 149°5.

Le rendement est 35 gr. 5 soit 65 % de la théorie.



3° Préparation du chlorure de *p*-nitro phényl-acétyl :



Dans un ballon muni d'un réfrigérant ascendant

et d'une tubulure pour évacuer l'acide chlorhydrique et SO^2 qui se forment, le tout rigoureusement sec, on met 35 gr. 5 d'acide nitro-phényl-acétique et 50 gr. de chlorure de thionyl (le double de la théorie). On chauffe au bain d'air jusqu'à ce que tout l'acide soit dissous dans le chlorure de thionyl et on abandonne deux ou trois heures. On chasse l'excès de chlorure de thionyl en chauffant au bain-marie sous pression réduite après quoi on transvase le chlorure d'acide encore chaud dans les ampoules qu'on scelle à la lampe.

Le chlorure se solidifie par refroidissement.

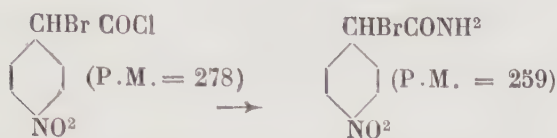
Le chlorure de nitro phényl-acétyl n'est pas distillable sans décomposition.

4^e Préparation du chlorure ou du bromure de nitro-phényl- α -bromoacétyl. — Le ballon de l'opération précédente contenant le chlorure de nitro-phényl-acétyl, débarrassé de l'excès de chlorure de thionyl, est de nouveau muni de son réfrigérant ascendant et de la tubulure. Par le bouchon passe la tige d'une ampoule à brome dans laquelle on met 37 gr. de brome sec.

Le ballon est chauffé au bain-marie et on y fait tomber le brome goutte à goutte. Quand tout le brome est introduit on continue à chauffer jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement d'hydracide.

L'excès de brome est chassé dans le vide. Le produit obtenu n'est pas distillable.

5° Préparation de la nitro-phényl- α -bromo-acétamide :



Le produit obtenu par la bromuration est versé dans un flacon contenant 300 cc. d'eau et 100 cc. de solution concentrée d'ammoniaque.

On doit agiter vigoureusement en refroidissant sous l'eau courante. Il se forme un abondant précipité qui est essoré et lavé à l'eau jusqu'à ce qu'il ne sente plus l'ammoniaque ; puis on le met à sécher dans une étuve à 40-45°C.

On recueille 27 gr. de produit brut, de point de fusion 138° C (le produit pur doit avoir un point de fusion de F = 148°C), soit un rendement de 54 % en partant de 35 gr. 5 d'acide nitro-phényl-acétique.

Le produit brut est purifié par une ébullition de quelques minutes avec du benzène. L'amide est fort peu soluble dans le benzène même bouillant (environ 12 gr. par litre) ; cette purification peut donc se faire sans trop de perte. Après le traitement au benzène on recueille 24 gr. de produit possédant le point de fusion de l'amide pure (147-148°).

6° Essai de condensation de la *p*-nitro-phényl- α -bromo-acétamide avec l'acide anilar-sinique. — Pour effectuer cette condensation on dissout 14,6 gr. d'acide anilar-sinique dans 67,3 cc.

de soude normale et 62,7 cc. d'eau en chauffant au bain-marie jusqu'à dissolution complète. La solution est filtrée et au filtrat on ajoute 17 gr. de nitrophényl- α -bromoacétamide et 40 cc. d'alcool absolu pour faciliter la dissolution de l'amide. On chauffe au bain-marie. La réaction a tendance à devenir assez vive et il faut prendre soin d'enlever la flamme dès que l'ébullition commence et de la remettre seulement quand elle cesse. Au bout d'environ dix minutes tout est dissous et le liquide dans le ballon est complètement clair; mais un instant après, le liquide se trouble et un précipité commence à se former. On continue l'ébullition pendant encore environ une heure. On laisse refroidir. Après refroidissement on ajoute dans le ballon 10 cc. d'acide chlorhydrique concentré pour retenir en solution l'atoxyl qui n'aurait pas réagi. On essore le précipité et on le lave avec l'eau. On obtient 11 gr. de produit brut sous la forme de paillettes de couleur rouge.

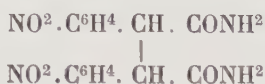
Le produit brut est recristallisé dans l'acide acétique à 65 % à l'ébullition (La solubilité du produit dans l'acide acétique bouillant est très faible, de l'ordre de 5 gr. par litre). Après recristallisation on a recueilli 10 gr. de cristaux brillants rouge brique.

Le corps ainsi obtenu n'est soluble ni dans le carbonate de soude, ni dans l'eau; ni dans l'alcool; il ne donne des sels solubles ni avec la diméthylamine, ni avec l'ammoniaque. Il ne contient pas d'arsenic alors que le produit normal de la condensation

devrait contenir 18,9 % As. La condensation ne s'est donc pas faite dans le sens voulu.

Du reste dans les eaux-mères de la préparation on recueille la presque totalité de l'acide anil-arsinique mis en réaction.

Si on fait bouillir le corps avec de la soude on recueille de l'ammoniaque en quantité correspondant à 7,5 % de l'azote amidique au lieu de 7,7 % de la théorie calculée pour la dinitro-diphénylsuccinamide :



L'azote total trouvé donne :

N — calculé	15,64 %
N — Trouvé	15,75 %

On sait d'ailleurs que l'acide phénylbromoacétique traité par KCN fournit l'acide diphénylsuccinique au lieu de l'acide phénylcyanacétique (1).

L'amide nitrée fond à 212° ; elle n'est pas encore décrite. Quant à l'acide que l'on obtient par saponification, il est connu (2) ; son point de fusion est 226°, c'est exactement celui que j'ai trouvé.

1. a) Franchimont, *Ber.* 5 (1872), p. 1048 ; b) Tillman, *Ann. L.*, 258, p. 88.

2. Reimer Beilstein, II, p. 1890, 3^e édition.

CHAPITRE II

Préparation de l'acide phényl-phényl-glycine-amide arsinique racémique et essai de son dédoublement.

Nous avons exposé dans le chapitre précédent comment nous avons échoué dans la préparation du dérivé para-nitré de l'acide phényl-phényl-glycine-amide arsinique, et comment au lieu de ce corps nous avons obtenu la (binitrophényl) succinamide par condensation de deux molécules de p-nitrophényl α -bromoacétamide.

Il est probable que le brome se trouvant entre deux groupes électronégatifs, était trop mobile et que la condensation avec l'atoxyl n'a pas eu lieu pour cette raison. Nous avons essayé alors la condensation avec l'amide phénylbromoacétique non nitrée et celle-ci s'est faite normalement.

ACIDE PHENYL-PHENYLGLYCINEAMIDE ARSINIQUE



1^o **Préparation du chlorure de phénylacétyl.** — Anschütz (1) prépare ce chlorure en introduisant d'un seul coup dans une solution refroidie

1. Bers, *Ber.*, 20, 1389.

de 25 gr. d'acide phényl-acétique dans 50 gr. de chloroforme une molécule de penta chlorure de phosphore ; il chauffe ensuite jusqu'à cessation de dégagement acide. Le chlorure distille à 102°5 sous 17 mm.

Nous avons préparé ce chlorure par le chlorure de thionyle ou par le trichlorure de phosphore avec d'excellents rendements.

a) A cet effet nous avons mis en réaction 256 gr. d'acide phénylacétique et 256 gr. (environ 15 % d'excès) de chlorure de thionyle. Au commencement il faut chauffer avec précaution, car la réaction tend à devenir violente. On chasse l'excès de chlorure de thionyle dans le vide et on distille le chlorure d'acide formé qui passe exactement au point signalé par Anschütz, c'est-à-dire 102,5° sous 17 mm.

On recueille 248 gr. de chlorure, soit 86 % de la théorie.

b) Préparation par le trichlorure de phosphore. On chauffe pendant 3 h. au bain marie 260 gr. d'acide phénylacétique et 300 gr. de trichlorure de phosphore. On décante et on distille dans le vide. Les rendements atteignent 97 %.

Le chlorure distille à 106° sous 22 mm.

2° Bromuration du chlorure de phénylacétyle. — Pour 248 gr. de chlorure de phénylacétyle on met en réaction 270 gr. de brome (excès environ 5 %). La bromuration a été faite par la méthode habituelle en chauffant au bain d'huile à 120-125°. Le produit de la bromuration est distillé dans le vide et

après la séparation de l'excès de brome et d'une très faible partie de tête le point d'ébullition devient constant et le produit distille à 150° sous un vide de 26 mm. Dans la littérature on donne comme point d'ébullition du chlorure bromé : 117° sous 18 mm. et pour le bromure bromé : 145° sous 24 mm.

Nous avons recueilli 381 gr. de produit, ce qui correspond à 84 % de la théorie calculé en bromure bromé. Nous avons donc obtenu encore une fois uniquement du bromure bromé.

Dans un autre cas cependant, sans qu'il ait été possible de définir en quoi la préparation différerait des précédentes (peut-être la température de bromuration était-elle un peu plus basse), on a obtenu exclusivement le chlorure bromé bouillant à 123° sous 18 mm.

3° Phénylbromoacétamide $C^6H^5CHBrCOBr \rightarrow C^6H^5CHBrCONH^2$. — 60 gr. de bromure de phénylbromo acétyl obtenu précédemment sont versés dans un flacon à parois épaisses contenant 300 cc. d'eau et 100 cc. de solution d'ammoniaque concentrée. On agite énergiquement en refroidissant sous l'eau courante. Il se forme un abondant précipité blanc qui est essoré, lavé à l'eau jusqu'à réaction neutre des eaux-mères et séché dans une étuve à la température de 40°.

Rendement en produit brut : 31 gr. soit 65 % de la théorie. Le produit brut ainsi obtenu fond à 139° Recristallisé dans le benzène il fond à 143° et recristallisé dans l'alcool à 60 %, à 146°.

4^o Condensation de phényl-bromoacétamide avec l'atoxyl. — On dissout 32 gr. d'acide anilar-sinique dans 146 cc. de soude normale (quantité théorique pour faire le sel monosodique). Après dissolution, on filtre et on ajoute à la solution 36 gr. de phényl-bromoacétamide (excès d'environ 10 %), 100 cc. d'eau et 170 cc. d'alcool à 96°. Le mélange est chauffé à l'ébullition à reflux pendant 45 minutes. On laisse refroidir. Un produit blanc gris sale se sépare pendant le refroidissement. On ajoute peu à peu 20 cc. d'acide chlorhydrique concentré pour retenir en solution l'atoxyl qui n'aurait pas réagi. Le précipité est essoré, lavé à l'eau froide et séché dans le vide sulfurique.

On recueille 28 gr. de produit brut, soit 56 % de la théorie.

Le produit obtenu est entièrement soluble à froid, quoique lentement, dans le carbonate de soude. C'est donc bien un acide. Il contient de l'arsenic et une fonction amide saponifiable par la soude à chaud, avec dégagement d'ammoniaque. Il est très peu soluble dans l'eau et l'alcool éthylique même à l'ébullition. Il est un peu plus soluble dans l'alcool méthylique bouillant.

Analyse :

Subs. 0,20 — Hyposulfite 11,45 (voir plus loin la méthode analytique). Théorie As. — 21,45 %.

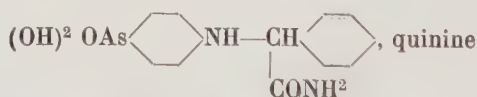
Trouvé 21,43 % pour P. M. — 350.

Nous nous trouvons donc bien en présence de l'acide phényl-phényl-glycine-amide arsinique.

Malgré la très faible solubilité de l'acide phényl-phényl-glycine-amide arsinique dans les solvants usuels rendant difficiles les dédoublements optiques, nous avons voulu essayer ce dernier par la quinine qui avait donné de si bons résultats avec l'acide phényl-méthyl-glycine-amide arsinique. A cet effet nous avons choisi comme solvant, n'ayant d'ailleurs pas d'autre choix : l'alcool méthylique. On dissout à l'ébullition dans 100 cc. d'alcool méthylique, 3,5 gr. de l'acide amide et 3 gr. 24 de quinine base anhydre, Tout en maintenant l'ébullition, on ajoute à la solution 70 cc. d'eau. La solution n'a pas été troublée par cette addition d'eau. On filtre et on laisse cristalliser lentement au bain-marie d'abord, et à la glacière ensuite. Au bout de deux jours on sépare des cristaux assez mal formés qu'on lave à l'eau chaude et qu'on sèche dans le vide sulfurique.

Le produit séparé pèse 2,2 gr, soit 32 % de la théorie.

Le dosage d'arsenic effectué sur 0,2 gr. de ce produit obtenu donne un pourcentage d'arsenic de 41,24 % au lieu de 41,12 % de la théorie. P.M = 674 pour la formule du sel :



Le reste des 2 gr. a été trituré avec du carbonate et, après séparation de la quinine, l'amide a été mise en liberté par l'acide chlorhydrique. L'amide ainsi obtenue, dissoute dans le carbonate, a été examinée

au polarimètre mais on n'a pu y déceler la moindre trace de pouvoir rotatoire.

Dans les conditions où nous avons opéré, la quinine ne dédouble pas l'amide, bien que la séparation de la première cristallisation ait été faite, dans de bonnes conditions.

TROISIÈME PARTIE

DÉDOUBLEMENT DE L'ÉPHÉDRINE BASE PAR L'ACIDE PHÉNYL-MÉTHYL-GLYCINE-AMIDE ARSINIQUE DROIT ET GAUCHE

Un des buts de nos recherches étant, comme il a été spécifié dans l'introduction de ce travail, de trouver un acide donnant avec les bases des sels bien cristallisés permettant le dédoublement éventuel d'alcaloïdes racémiques synthétiques, il nous a semblé intéressant d'appliquer l'acide phényl-méthyl-glycine amide arsinique au dédoublement de l'éphédrine racémique synthétique. En somme nous avons tenté d'effectuer le travail inverse de celui qui a été décrit dans la première partie de cet ouvrage, c'est-à-dire le dédoublement en antipodes optiques d'un acide arsinique racémique par le moyen d'un alcaloïde (la quinine) optiquement actif.

La bibliographie de la question de l'héphédrine, du moins de la partie chimique, a été faite par Fourneau et Kanao (1), par Späth et Eberhardt. Tout

1. Voici la bibliographie des principaux travaux sur la question de l'éphédrine :

Fourneau, *J. Pharm. et Chim.*

Nagai, *J. Tokyo chem. Soc.*, 32, p. 426 ; 34, p. 437.

récemment Kanao a mis au point tous les procédés permettant d'obtenir synthétiquement l'éphédrine.

Nous ne parlerons que des travaux de Späth et de Kanao les seuls qui ont abouti à la synthèse complète de l'éphédrine gauche identique au produit naturel et accessoirement à l'éphédrine droite ainsi qu'aux deux pseudo-éphédrines actives.

L'éphédrine est un aminoalcool, de la série du phényl propanol, soit le phényl-méthyl-aminopropanol de formule $C^6H^5-CHOH-CH(NHCH^3)-CH^3$.

Elle peut exister sous deux formes actives et une forme racémique. Mais ce n'est pas tout. A côté de l'éphédrine on trouve dans l'Ephedra un autre alcaloïde de même constitution possédant les fonctions aminées alcooliques attachées aux mêmes atomes de carbone : c'est la pseudo-éphédrine. La pseudo-éphédrine peut se transformer en éphédrine et cette dernière en pseudo-éphédrine, et cela sous l'influence des acides à chaud. Ce sont des isomères cis et trans. Il existe donc 6 isomères en tout répondant à la formule ci-dessus.

L'éphédrine naturelle est lévogyre. Synthétique-

(Suite de note de la page 53)

Eberhard, *Arch.* 253, p. 62; 258, p. 97.

Späth, Göhring, Koller, *Monatsh.*, 41, p. 319. Ber., 58, p. 1268.

Fourneau et Puyal, *An. Soc. Esp. Fis. et Quim.*, 20 (1922), p. 394.

Kanao, *J. Pharm. Soc. Jap.*, 540, p. 102.

Späth et Göhring, *Monatsh. f. Chem.*, 41 (5), p. 319.

S. Kanao, *J. Soc. Pharm. Jap.*, 540 (1927), p. 102.

ment, on la prépare en réduisant la phényl-méthylaminopropione



par l'hydrogène en présence d'un catalyseur approprié (le palladium par exemple). On obtient le mélange de pseudo-éphédrine et d'éphédrine. Avec le platine on obtient presque exclusivement l'éphédrine.

Le dédoublement de l'éphédrine racémique a été réalisé par Späth et Göhring d'une manière indirecte. Ces savants partent de la pseudo-éphédrine racémique et la dédoublent par l'acide tartrique droit. Ils obtiennent le bitartrate de la pseudo-éphédrine gauche de $F. = 178^\circ$. Des eaux-mères ils libèrent la base restante (constituée par un mélange de beaucoup de pseudo-éphédrine droite et peu de gauche) et la combinent avec l'acide tartrique gauche pour obtenir le bitartrate acide gauche de pseudo éphédrine droite ($F. = 178,5$). Ils libèrent les bases l-d-pseudo-éphédrine qui ont le point de fusion $118-118,7^\circ$ (α)_D^{22.5} = $\pm 52,9^\circ$.

Ces auteurs préparent les chlorhydrates correspondants et notent pour eux le point de fusion $182,5-183,5$ et (α)_D²⁰ = $\pm 62,8$. Par le procédé de Schmidt (1) ils inversent la pseudo-éphédrine droite en éphédrine gauche et la pseudo-éphédrine gauche en éphédrine droite, en les chauffant pen-

1. *Arch. d. Pharm.*, 246, p. 210.

dant 15 h. avec l'acide chlorhydrique à 25 % à 100°, et ils obtiennent le chlorhydrate d'éphédrine gauche de $F. = 217,3-217,8$ et $(\alpha)_D^{20} = - 34,5$, et le chlorhydrate d'éphédrine droite de $F. = 217,3-217,7$ et $(\alpha)_D^{20} = + 35,8$. Le point de fusion des bases libérées est 39-40°.

Späth a par conséquent obtenu l'éphédrine active indirectement en faisant le dédoublement de la pseudo-éphédrine et en inversant les antipodes optiques en antipodes optiques de signes contraires de l'éphédrine.

Kanao, par contre, dédouble l'éphédrine racémique directement par le même agent de dédoublement, acide tartrique droit, et il obtient le bitartrate acide droit de l'éphédrine gauche $C^{10}H^{15}ON, C^4H^6O^6 + CH^3OH$ de point de fusion 69°, et le bitartrate acide droit — éphédrine droite $C^{10}H^{15}ON - C^4H^6O^6$ du point de fusion 145-146° (des eaux-mères).

Nous sommes parti du chlorhydrate d'éphédrine racémique mis à notre disposition par les usines du Rhône et préparé dans leurs laboratoires en réduisant la phényl-méthyl-aminopropriane par un agent donnant exclusivement l'éphédrine sans pseudo-éphédrine.

La base racémique a été mise en liberté avec la quantité théorique de soude normale. De la solution elle a été extraite à l'éther. La base isolée et séchée a été dissoute dans l'eau mélangée avec la quantité équimoléculaire de l'acide phényl-méthylglycine-amide arsinique.

Les deux acides droit et gauche nous ont donné de bons résultats et ont dédoublé l'éphédrine.

Avec l'acide droit comme agent de dédoublement c'est le sel avec l'éphédrine gauche qui cristallise en premier, avec l'acide gauche, c'est le sel avec l'éphédrine droite qui se sépare d'abord.

Les sels avec les inverses optiques sont obtenus des eaux-mères.

CHAPITRE PREMIER

Dédoublément de l'éphédrine par l'acide phényl-méthyl-glycine-amide arsinique gauche.

Le chlorhydrate d'éphédrine racémique a été mis à notre disposition par les Usines du Rhône. Il était pur et fondait à 188°. Néanmoins nous l'avons fait recristalliser dans l'alcool absolu car il est de notoriété courante que les dédoubllements se font d'autant plus facilement que les substances mises en œuvre sont dans un état de pureté très grand.

6 gr. de chlorhydrate d'éphédrine ainsi obtenus sont dissous dans un peu d'eau et à la solution on ajoute 32 cc. d'une solution normale de NaOH (quantité théorique) pour libérer la base. La base reste dans ces conditions dissoute dans l'eau. On l'extrait par l'éther.

Les solutions étherées sont recueillies dans un ballon taré. On distille l'éther. L'éphédrine base reste dans le ballon à l'état huileux. Le ballon avec son contenu est mis dans le vide sulfurique. L'éphédrine base cristallise.

A partir de 6 gr. de chlorhydrate on obtient 4,499 gr. d'éphédrine base racémique, soit 93,5 %

de la théorie (chlorhydrate d'éphédrine $PM = 201,5$; éphédrine base $PM = 165$).

Pour neutraliser cette quantité de base il faut 7,248 gr. de l'acide libre de la méthyl-tryparsamide ($PM = 288$). Ces quantités correspondent à 11,75 gr. de sel.

L'expérience nous a montré que la quantité d'eau la plus convenable pour faire recristalliser ces 11 gr. 75 est 86 cc.

Dans le ballon taré contenant l'éphédrine base on introduit donc 7,25 gr. d'acide gauche et 86 cc. d'eau. Le tout est chauffé jusqu'à l'ébullition. La masse se dissout facilement. On filtre et on laisse cristalliser doucement d'abord au bain-marie, puis ensuite à la glacière dans laquelle on abandonne le produit pendant une nuit.

Le lendemain on constate que le sel s'est séparé, bien cristallisé. On l'essore et on le sèche dans le vide sulfurique. Cette première cristallisation nous a fourni : 5,566 gr., soit 47,3 % de la totalité de sel, au lieu de 50 %.

Nous avons pesé 4,685 gr. de ces cristaux, nous les avons dissous à chaud dans l'eau (environ 90 cc.) additionnée d'un peu (environ 12 cc.) d'alcool. Quand la solution a été refroidie, nous l'avons complétée jusqu'à 110 cc. ce qui correspond à une concentration de 4,26 %.

L'observation de cette solution au polarimètre (tube de 30 cm.) donne :

$$\alpha = -16',30 \text{ d'où } (\alpha)_D^{20} = -297'.$$

Ce faible pouvoir rotatoire indique déjà que le dédoublement est effectué. Le pouvoir rotatoire de l'acide seul est en effet : $(\alpha)_D^{20} = -16^\circ$, et nous nous trouvons en présence d'un sel composé de l'acide gauche et de l'éphédrine active de signe contraire (éphédrine droite). Du reste la lecture polarimétrique du chlorhydrate d'éphédrine libéré de ce sel en donne la confirmation.

La solution de sel est acidifiée par quelques gouttes d'acide chlorhydrique diluée (jusqu'à la réaction acide au Congo). L'acide arsinique gauche se précipite et est récupéré presque en totalité. En même temps il se forme le chlorhydrate d'éphédrine active, très soluble, qui reste en solution. Pour l'isoler on évapore cette dernière dans le vide jusqu'à dessiccation et on reprend le résidu solide par un peu d'alcool absolu à chaud. Tout se dissout. On ajoute un peu d'éther anhydre jusqu'à léger louche qui se redissout à chaud, et on laisse le chlorhydrate cristalliser à la glacière pendant une nuit.

Le lendemain on essore de belles paillettes brillantes qu'on lave avec de l'éther anhydre. Les cristaux ont comme point de fusion 201° (racémique 188°). On en pèse 1 gr. qu'on dissout dans 22,5 cc. d'eau (concentration = 4,44 %) et on examine la solution au polarimètre (tube de 30 cm.) :

$$\alpha = +193^\circ \text{ d'où } (\alpha)_D^{20} = +24^\circ 27'.$$

Le produit est purifié une seconde fois par cris-

tallisation dans l'alcool absolu — éther anhydre. Le point de fusion s'élève à 205°. Une troisième cristallisation indique 217° qui est le point de fusion donné par Spath pour le chlorhydrate de l'éphédrine gauche. Le produit de la troisième cristallisation examiné au polarimètre possède le pouvoir rotatoire indiqué pour le chlorhydrate d'éphédrine gauche naturelle.

0,83 gr. de substance, 22,5 cc. d'eau (concentration 3,68 % — tube 3 dm.).

$$\alpha = + 221',74 \text{ d'où } (\alpha)_D^{20} = + 33^{\circ}28'.$$

* * *

Les eaux-mères du dédoublement après la séparation des premiers cristaux ont un volume de 86 cc. qui contiennent en solution 5,88 gr. d'acide gauche — éphédrine gauche, et 0,314 gr. d'acide gauche — éphédrine droite qui ne se sont pas séparés dans le dédoublement, ce qui revient à 5,252 gr. de sel acide gauche-éphédrine gauche additionné de 0,628 gr. de sel racémique. En admettant cette concentration le polarimètre (tube de 3 dm.) nous donne :

$$\alpha = - 221',068 \text{ d'où } (\alpha)_D^{20} = - 19^{\circ}6'.$$

par conséquent un pouvoir rotatoire supérieur à celui de l'acide seul.

Après la précipitation de l'acide arsinique actif et les mêmes traitements qu'on a déjà décrits pour le

chlorhydrate d'éphédrine droite, nous obtenons un sel fondant à $F = 207^{\circ}$ et ayant comme pouvoir rotatoire :

$$\alpha(\alpha)_{\text{D}}^{20} = -28^{\circ}13'.$$

après la seconde cristallisation $F = 210^{\circ}$ après la troisième : $F = 216^{\circ}5$.

Pouvoir rotatoire pour la substance 0,5 gr. dissoute dans 22,5 cc. d'eau ($C = 2,22$ et $L = 3$).

$$\alpha = -113^{\circ}14 \text{ d'où } (\alpha)_{\text{D}}^{20} = -33^{\circ}22'.$$

Le dédoublement de l'éphédrine se fait donc avec la plus grande facilité.

CHAPITRE II

Dédoublément de l'éphédrine par l'acide phényl-méthyl glycine-amide arsinique droit.

Le dédoublément de l'éphédrine base par l'acide arsinique droit comme agent de dédoublément se fait exactement dans les mêmes conditions qu'avec l'acide gauche. Toutefois il faut noter que pour réussir le dédoublément avec l'acide droit on doit opérer dans une quantité d'eau légèrement inférieure à celle qui est nécessaire pour l'acide gauche.

Nous avons eu en réaction :

Ephédrine base,	3,387 gr.
Acide arsinique droit,	<u>5,912 gr.</u>
En tout,	9,299 gr.

Pour cette quantité nous avons pris 70 cc. d'eau.

Nous avons recueilli 4,157 gr. de cristaux de premier jet, soit 44,7 % au lieu de 50 %.

On pèse 3 gr. de ces cristaux, on les dissout dans 63 cc. d'eau et 10 cc. d'alcool pour avoir la concentration de 4,11 %. Nous avons observé le pouvoir rotatoire suivant (tube de 3 dm.) :

$$\alpha = + 9',13 \text{ d'où } (\alpha)_D^{20} = + 1^{\circ}14'$$

notablement inférieur par conséquent à celui de

l'acide droit et cela seul indique, d'une part, que le dédoublement est effectué et que, d'autre part, c'est la base gauche qui se sépare d'abord avec l'acide droit.

Le chlorhydrate d'éphédrine gauche retiré du sel précédent possède comme $F = 208^\circ$.

Par des cristallisations successives on obtient exactement les mêmes résultats que dans le dédoublement avec l'acide gauche, et on arrive au bout de trois cristallisations au chlorhydrate d'éphédrine gauche pur.

Les eaux-mères du dédoublement ramenées à 78 cc. contenant 4,157 de sel acide droit-éphédrine droite (concentration 5,316) et 0,984 de sel d'éphédrine racémique (deux fois la quantité de sel avec l'éphédrine gauche non cristallisé dans le premier jet) ont donné pour $L = 3$ dm,

$$\alpha = + 189',08 \text{ d'où } (\alpha)_D^{20} = + 19^\circ 45'.$$

En libérant de ce sel le chlorhydrate d'éphédrine actif et en le recristallisant, on arrive au chlorhydrate pur.

$$(\alpha)_D^{20} = + 33^\circ 5'.$$

APPENDICE

DOSAGE D'ARSENIC DANS SES COMBINAISONS ORGANIQUES

Tous les dosages d'arsenic qui se trouvent dans ce travail ont été faits par la méthode de la pharmacopée allemande combinée avec la méthode de dosage des hyposulfites par le sulfate d'hydrazine (1).

Cette méthode combinée exige simplement l'emploi de solution titrée de sulfate d'hydrazine et il est inutile de titrer les solutions d'iode et d'hypo-sulfite. Nous avons établi une équation qui permet de trouver facilement le pourcentage en arsenic et le poids moléculaire de la substance et nous donnons ci-après un tableau qui peut rendre les plus grands services à tous ceux qui ont souvent à exécuter des dosages d'arsenic.

I. — *Dosage d'hyposulfite.*

a) *Principe* : En présence d'acétate de soude et en ajoutant un grand excès d'iode, le sulfate d'hydrazine est intégralement oxydé suivant l'équation :



1. *Bull. Soc. Ch.* (4), 1926, 1279.

par conséquent 4 atomes d'iode oxydent une molécule de sulfate d'hydrazine (P. M. = 130). La solution N/10 contient donc $\frac{130}{40} = 3,25$ gr. de sulfate d'hydrazine.

b) *Technique* : 1° On dissout successivement dans 50 cc. d'eau distillée, 0,065 gr. de sulfate d'hydrazine pulvérisé et sec, et 2 gr. d'acétate de soude cristallisé. Quand tout est dissous, on ajoute 40 cc. d'une solution d'iode que l'on veut titrer (env. N/10).

Laisser reposer 10 minutes et au moyen d'une burette, verser dans le liquide la quantité nécessaire d'hyposulfite que l'on veut titrer (environ N/10) jusqu'à décoloration.

2° On détermine le nombre de centimètres cubes nécessaires de la même solution d'hyposulfite pour décolorer 20 cc. de la solution d'iode employée.

c) *Calcul* : Si nous désignons par a le nombre de centimètres cubes d'hyposulfite nécessaires pour l'opération 1, et b le nombre de centimètres cubes d'hyposulfite nécessaires pour l'opération 2, nous avons la valeur de l'excès d'iode mis dans la première opération :

$$\frac{20 \times a}{b}$$

et par conséquent il nous a été nécessaire pour oxyder 0,065 gr. de sulfate d'hydrazine :

$$40 - \frac{20 \times a}{b} \text{ cc. de solution d'iode.}$$

Comme pour l'oxydation, 20 cc. d'iode N/10 sont

exactement nécessaires pour oxider 0.065 gr. de sulfate d'hydrazine, l'équation ci-dessus indique en même temps le nombre de centimètres cubes de la solution d'iode correspondant à 20 cc. de solution N/10.

Le calcul du titre d'iode et d'hyposulfite est très facile, suivant les formules ci-après :

$$1 \text{ cc.} = \frac{0,254}{40 - \frac{20 a}{b}} \text{ (en gr. d'iode)}$$

et

$$1 \text{ cc.} = \frac{9,92}{40 b - 20 a} \text{ en gr. de } S^2O^3Na^2$$

II. — *Dosage d'arsenic.*

On pèse 0,2 gr. de substance arsenicale. On y ajoute 10 cc. d'acide sulfurique pur Bertrand (ne contenant pas d'arsenic) et 1 cc. d'acide azotique pur à 48° B. Le tout est introduit dans une fiole de Kjeldahl et on laisse bouillir une bonne heure. Laisser refroidir et ajouter 30 cc. d'eau distillée puis transvaser dans un verre (environ 250 cc.) en lavant la fiole de Kjeldahl et l'entonnoir qui se trouvait sur elle pendant l'ébullition avec environ 20 cc. d'eau. Mettre le verre sur un bain de sable et chauffer jusqu'à vapeur blanche. Laisser refroidir et ajouter 50 cc. d'eau. Le tout est de nouveau chauffé au bain de sable jusqu'à vapeur blanche. Laisser refroidir.

Ajouter environ 10 cc. d'eau et quand le liquide est un peu refroidi, verser 2 gr. d'iodure de potassium

dissous dans 3 cc. d'eau. S'il se forme un précipité on ajoute de l'eau jusqu'à ce que le précipité soit dissous.

Laisser reposer 1/2 h. et titrer avec la solution d'hyposulfite qui a servi pour le dosage d'iode.

1 cc. d'hyposulfite de soude N/10 correspond à 0,003748 gr. d'arsenic.

Nous avons trouvé que d'après la formule :

$$X = 0,0025 \times b \times c \times \left(40 - \frac{20 a}{b}\right) \quad (1)$$

on obtient le nombre correspondant de centimètres cubes d'hyposulfite de soude (X) N/10 pour lesquels nous avons calculé les teneurs en grammes d'arsenic, le pourcentage d'arsenic et le poids moléculaire correspondant. Il est bien entendu qu'il faut peser exactement 0,2 gr. de substance à analyser.

Par conséquent, il suffit de noter les nombres de centimètres cubes a , b et c , de calculer X par la formule et se rapporter au tableau sans se soucier des titres des solutions d'iode et d'hyposulfite.

1. a) Nombre de cc. d'hyposulfite de soude quelconque nécessaires pour décolorer l'excès d'iode (40 cc. d'une solution quelconque d'iode pour 0,065 gr. de $\text{SO}_4\text{H}^2\text{NH}^2\text{NH}^2$).

b) Nombre de cc. de même hyposulfite nécessaires pour décolorer 20 cc. de la même solution d'iode.

c) Nombre de cc. du même hyposulfite nécessaires pour décolorer l'iode mis en liberté par l'oxydation d'arsenic (dans l'analyse).

TABLEAU DES DOSAGES D'ARSENIC

$$X = 0,0025 \text{ bc } (40 - \frac{20 \text{ a}}{b})$$

Cm ³ d'hyposulf. N/10 X	Correspondance en grammes d'Arsenic	% d'As	Poids moléculaire
4,0	0,0149920	7,496	1000,6
4,1	0,0153668	7,683	976,1
4,2	0,0157416	7,870	952,9
4,3	0,0161164	7,058	930,7
4,4	0,0164912	8,245	909,5
4,5	0,0168660	8,433	889,3
4,6	0,0172408	8,620	870,0
4,7	0,0176156	8,807	851,5
4,8	0,0179904	8,995	833,7
4,9	0,0183652	9,182	816,7
5,0	0,0187400	9,370	800,4
5,1	0,0191148	9,557	784,7
5,2	0,0194896	9,744	769,6
5,3	0,0198644	9,932	755,1
5,4	0,0202392	10,119	741,1
5,5	0,0206140	10,307	727,6
5,6	0,0209888	10,494	714,6
5,7	0,0213636	10,681	702,1
5,8	0,0217384	10,869	690,0
5,9	0,0221132	11,056	678,3
6,0	0,0224880	11,244	667,0
6,1	0,0228628	11,431	656,0
6,2	0,0232376	11,618	645,5
6,3	0,0236124	11,806	635,3
6,4	0,0239872	11,993	625,3
6,5	0,0243620	12,181	615,7
6,6	0,0247368	12,368	606,3
6,7	0,0251116	12,555	597,3
6,8	0,0254864	12,743	588,5
6,9	0,0258612	12,930	580,0
7,0	0,0262360	13,118	571,7
7,1	0,0266108	13,305	563,6
7,2	0,0269856	13,492	555,8
7,3	0,0273604	13,680	548,2
7,4	0,0277352	13,867	540,8
7,5	0,0281100	14,055	533,6
7,6	0,0284848	14,242	526,5
7,7	0,0288596	14,429	519,7
7,8	0,0292344	14,617	513,1
7,9	0,0296092	14,804	506,6
8,0	0,0299840	14,992	500,2
8,1	0,0303588	15,179	494,0

Cm ³ d'hyposulf. N/10 X	Correspondance en grammes d'Arsenic	% d'As	Poids moléculaire
8,2	0,0307336	15,366	488,0
8,3	0,0311084	15,554	482,1
8,4	0,0314832	15,741	476,4
8,5	0,0318580	15,929	470,8
8,6	0,0322321	16,116	465,3
8,7	0,0326076	16,303	460,0
8,8	0,0329824	16,491	454,7
8,9	0,0333572	16,678	449,6
9,0	0,0337320	16,866	444,6
9,1	0,0341068	17,053	439,8
9,2	0,0344816	17,240	435,0
9,3	0,0348564	17,428	430,3
9,4	0,0352312	17,615	425,7
9,5	0,0356062	17,803	421,2
9,6	0,0359808	17,990	416,8
9,7	0,0363556	18,177	412,6
9,8	0,0367304	18,365	408,3
9,9	0,0371052	18,552	404,2
10,0	0,0374800	18,740	400,2
10,1	0,0378548	18,927	396,2
10,2	0,0382296	19,114	392,3
10,3	0,0386044	19,302	388,5
10,4	0,0389792	19,489	384,8
10,5	0,0393540	19,677	381,1
10,6	0,0397288	19,864	377,5
10,7	0,0401036	20,051	374,0
10,8	0,0404784	20,239	370,5
10,9	0,0408532	20,426	367,1
11,0	0,0412280	20,614	363,8
11,1	0,0416028	20,801	360,5
11,2	0,0419776	20,988	357,3
11,3	0,0423524	21,176	354,1
11,4	0,0427272	21,363	351,0
11,5	0,0431020	21,551	348,0
11,6	0,0434768	21,738	345,0
11,7	0,0438516	21,925	342,0
11,8	0,0442264	22,113	339,1
11,9	0,0446012	22,300	336,3
12,0	0,0449760	22,488	333,5
12,1	0,0453508	22,675	330,7
12,2	0,0457256	22,862	328,0
12,3	0,0461004	23,050	325,3
12,4	0,0464752	23,237	322,7
12,5	0,0468500	23,425	320,1
12,6	0,0472248	23,612	317,6
12,7	0,0475996	23,799	315,1
12,8	0,0479744	23,987	312,6

Cm ³ d'hyposulf. N/10 X	Correspondance en grammes d'Arsenic	% d'As	Poids moléculaire
12,9	0,0483492	24,174	310,2
13,0	0,0487240	24,362	307,8
13,1	0,0490988	24,549	305,5
13,2	0,0494736	24,736	303,1
13,3	0,0498484	24,924	300,9
13,4	0,0502232	25,111	298,6
13,5	0,0505980	25,299	296,4
13,6	0,0509728	25,486	294,2
13,7	0,0513478	25,673	292,1
13,8	0,0517224	25,861	290,0
13,9	0,0520972	26,048	287,9
14,0	0,0524720	26,236	285,8
14,1	0,0528468	26,423	283,8
14,2	0,0532216	26,610	281,8
14,3	0,0535964	26,798	279,9
14,4	0,0539712	26,985	277,9
14,5	0,0543460	27,173	276,0
14,6	0,0547208	27,360	274,1
14,7	0,0550956	27,547	272,2
14,8	0,0554704	27,735	270,4
14,9	0,0558452	27,922	268,6
15,0	0,0562200	28,110	266,8
15,1	0,0565948	28,297	265,0
15,2	0,0569696	28,484	263,2
15,3	0,0573444	28,672	261,5
15,4	0,0577192	28,859	259,8
15,5	0,0580940	29,047	258,2
15,6	0,0584688	29,234	256,5
15,7	0,0588436	29,421	254,9
15,8	0,0592184	29,609	253,3
15,9	0,0595932	29,796	251,7
16,0	0,0599680	29,984	250,1
16,1	0,0603428	30,171	248,5
16,2	0,0607176	30,358	247,0
16,3	0,0610924	30,546	245,5
16,4	0,0614672	30,733	244,0
16,5	0,0618420	30,921	242,5
16,6	0,0622168	31,108	241,0
16,7	0,0625916	31,295	239,6
16,8	0,0629664	31,483	238,2
16,9	0,0633412	31,670	236,8
17,0	0,0637160	31,858	235,4
17,1	0,0640908	32,045	234,0
17,2	0,0644656	32,232	232,6
17,3	0,0648404	32,420	231,3
17,4	0,0652152	32,607	230,0
17,5	0,0655900	32,792	228,7

Cm ³ d'hyposulf. N/10 X	Correspondance en grammes d'Arsenic	% d'As	Poids moléculaire
17,6	0,0659648	32,982	227,3
17,7	0,0663396	33,169	226,1
17,8	0,0667144	33,357	224,8
17,9	0,0670892	33,544	223,6
18,0	0,0674640	33,732	222,3
18,1	0,0678388	33,919	221,1
18,2	0,0682136	34,106	219,9
18,3	0,0685884	34,294	218,7
18,4	0,0689632	34,481	217,5
18,5	0,0693380	34,669	216,3
18,6	0,0697128	34,856	215,1
18,7	0,0700876	35,043	214,0
18,8	0,0704628	35,231	212,8
18,9	0,0708372	35,418	211,7
19,0	0,0712120	35,606	210,6
19,1	0,0715868	35,793	209,5
19,2	0,0719616	35,980	208,4
19,3	0,0723364	36,168	207,3
19,4	0,0727112	36,355	206,3
19,5	0,0730860	36,543	205,2
19,6	0,0734608	36,730	204,1
19,7	0,0738356	36,917	203,1
19,8	0,0742104	37,105	202,1
19,9	0,0745852	37,292	201,1
20,0	0,0749600	37,480	200,1
20,1	0,0753348	37,667	199,1
20,2	0,0757096	37,854	198,1
20,3	0,0760844	38,042	197,1
20,4	0,0764592	38,229	196,1
20,5	0,0768340	38,417	195,2
20,6	0,0772088	38,604	194,2
20,7	0,0775836	38,791	193,3
20,8	0,0779584	38,979	192,4
20,9	0,0783332	39,166	191,5
21,0	0,0787080	39,354	190,5
21,1	0,0790828	39,541	189,6
21,2	0,0794576	39,728	188,7
21,3	0,0798324	39,916	187,9
21,4	0,0802072	40,103	187,0
21,5	0,0805820	40,291	186,1
21,6	0,0809568	40,478	185,2
21,7	0,0813316	40,665	184,4
21,8	0,0817064	40,853	183,5
21,9	0,0820812	41,040	182,3
22,0	0,0824560	41,228	181,9

CONCLUSION

En résumé, dans la première partie de ce travail nous avons étudié la synthèse de l'acide phényl-méthyl-glycine amide arsinique racémique, premier homologue supérieur de la tryparsamide, et son dédoublement en antipodes optiques.

Le dédoublement de ce racémique a été fait en passant par les sels de quinine des acides actifs et a conduit aux acides actifs droit et gauche chimiquement purs. C'est à notre connaissance le premier exemple d'un acide aryl-arsinique dédoublé en ses composants optiques.

En entreprenant ce travail nous avons pensé pouvoir escompter une différence d'activité envers les trypanosomes et une différence du rapport C/T (C = action curative ; T = dose tolérée) entre les sels de soude des acides racémique, gauche et droit. Malheureusement les résultats obtenus n'ont pas été très nets. Les homologues de la tryparsamide sont peu actifs sur les trypanosomiasés animales et il faut s'approcher de la dose toxique pour observer une action thérapeutique.

Au cours de la synthèse du racémique, nous avons constaté qu'en bromant le chlorure du propionyle α , on obtient uniquement dans la plupart des cas le bromure de l' α -bromopropionyle, par consé-

quent le remplacement quantitatif de chlore (de chlorure d'acide) par le brome et l'utilisation intégrale de ce dernier. En faisant plus tard la bromuration du chlorure de phénylacétyl, nous avons observé le même phénomène.

Etendant ces exemples à d'autres cas, nous avons vu que le remplacement du chlore est parfois intégral, parfois partiel, ou même ne se fait pas sans qu'il soit possible d'expliquer les causes de ces différences.

La seconde partie de notre travail est consacrée à l'essai de condensation avec l'atoxyl de la *p*-nitro-phényl- α -bromoacétamide, et de la phényl-bromoacétamide racémique que nous avons voulu préparer en vue de dédoubler les produits de condensation obtenus. Dans le cas de la *p*-nitrophényl- α -bromoacétamide, la condensation avec l'atoxyl ne s'est pas faite et on a observé la condensation de deux molécules d'amide bromée avec départ de brome et formation de dinitro-diphénylsuccinamide. Dans le second cas on obtient le produit racémique cherché mais nous n'avons pas pu le dédoubler.

La troisième partie de notre travail est consacrée à l'emploi de la méthyl-tryparsamide dextrogyre et lévogyre au dédoublement de l'éphédrine. L'acide droit donne l'éphédrine gauche, et l'acide gauche, l'éphédrine droite.

Ces sels nous ont permis d'obtenir les bases actives et pures de l'éphédrine que nous avons purifiées en passant par les chlorhydrates.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	5

PREMIÈRE PARTIE

ACIDE PHÉNYL-MÉTHYL-GLYCINE-AMIDE ARSINIQUE ET SON DÉDOUBLEMENT EN ANTIPODES OPTIQUES

CHAPITRE PREMIER. — Préparation de l'acide phényl-méthyl-glycine-amide arsinique racémique.....	13
CHAPITRE II. — Préparation de l'acide bromopropionyl-amide-phényl arsinique racémique.....	25
CHAPITRE III. — Dédoublement de l'acide phényl-méthyl-glycine-amide arsinique.....	27

DEUXIÈME PARTIE

ESSAI DE DÉDOUBLEMENT DES PRODUITS DE CONDENSATION DE L'ATOXYL AVEC LES AMIDES AROMATIQUES

CHAPITRE PREMIER. — Synthèse de la nitro-phényl- α -brom-acétamide et essai de sa condensation avec l'atoxyl.	39
CHAPITRE II. — Préparation de l'acide phényl-phénylglycine-amide arsinique racémique et essai de son dédoublement	46

TROISIÈME PARTIE

DÉDOUBLEMENT DE L'ÉPHÉDRINE BASE PAR LES ACIDES PHÉ- NYL-MÉTHYL-GLYCINE-AMIDE ARSINIQUES DROIT ET GAUCHE	53
--	----

APPENDICE

DOSAGE DE L'ARSENIC DANS SES COMBINAISONS ORGANIQUES.	65
CONCLUSION.....	73

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

« Les composés synthétiques à l'odeur
de violette ».

Vu et approuvé :

Paris, le 23 Avril 1928

Le Doyen de la Faculté des Sciences

CH. MAURAIN.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

Pour le Recteur

L'Inspecteur d'Académie,

P. MAURELLET

8234 — Imp. Jouve et Cie, 15, rue Racine, Paris — 4-28
